



TITLE:

Transition Metal-Catalyzed Novel
Transformations of Acid Chlorides and Acid
Anhydrides(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Tatsumi, Kenta

CITATION:

Tatsumi, Kenta. Transition Metal-Catalyzed Novel Transformations of Acid Chlorides and Acid Anhydrides. 京都大学, 2019, 博士(工学)

ISSUE DATE:

2019-03-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21781>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開

京都大学	博士（工学）	氏名	巽 謙太
論文題目	Transition Metal-Catalyzed Novel Transformations of Acid Chlorides and Acid Anhydrides (遷移金属触媒を用いる酸塩化物及び酸無水物の新規変換反応に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>本学位論文は、酸塩化物ならびに酸無水物を用いる新規変換反応の開発に関する研究結果をまとめたものであって、序論を含む 6 つの章からなっている。</p> <p>序論では、酸塩化物及び酸無水物を用いる有機合成反応についてその研究背景を概論した。次に酸塩化物を反応基質とする触媒的な分子変換反応の近年の発展状況について例を挙げながら述べ、現状における問題点を具体的に示した。続いて、酸無水物を出発原料とする触媒的な分子変換反応の先行研究について具体例を上げながら整理し、その概要を示すとともに本研究における反応の設計指針をまとめた。</p> <p>第 1 章では、パラジウム触媒を用いた酸塩化物とヒドロシランによるアレンのヒドロアシル化反応について述べた。遷移金属触媒を用いたアルデヒドによる不飽和炭化水素のヒドロアシル化反応は幅広く研究されている。しかし、中間体として生成するアシル金属錯体からの脱カルボニル化反応が副反応として進行する可能性があり、この副反応抑制のために分子間反応においては配向基の利用や有毒な一酸化炭素雰囲気下で反応を行う必要があった。一方、申請者は本研究において、酸塩化物とヒドロシランの組み合わせをアルデヒド等価体とすることにより、アレンの形式的なヒドロアシル化反応を達成した。この反応は触媒として市販の酢酸パラジウムを使用し、ヒドロシランとしてかさ高いトリイソプロピルシランを用いたとき、α,β-不飽和ケトンが高い位置及び立体選択性で得られることが分かった。様々な酸塩化物とアレンを用いて反応を検討したところ、対応する α,β-不飽和ケトンが良好な収率かつ高い選択性で得られた。</p> <p>第 2 章では、パラジウム触媒による酸塩化物とアリールボロン酸を用いたアレンのアリールアシル化反応について記述した。不飽和炭化水素のカルボアシル化反応は、非対称ケトンを合成する手法として有用である。しかし、出発原料としてケトンを用いる際、不活性な炭素—炭素結合活性化を経る必要があるため、骨格のひずみ解消を駆動力とする反応系や配向基の利用が必要であり、用いることができる基質に制約があった。申請者は、第 1 章で得られた知見を受け、酸塩化物及びアリールボロン酸をケトンの等価体として用いることによりアレンのアリールアシル化反応を達成した。本反応では共触媒として 1 価の塩化銅を用いた。これによりリン酸カリウムと水存在下、アリールボロン酸が活性化され、トランスメタル化反応が効率よく進行した。その結果、生成物としてアリール置換 α,β-不飽和ケトンが高い位置及び立体選択性で得ら</p>			

京都大学	博士（工学）	氏名	巽 謙太
<p>れた。基質適用範囲を調査した結果、本反応は広い官能基許容性を有し、さまざまな酸塩化物とアリールボロン酸を用いることができる優れた合成手法であることを明らかにした。</p> <p>第3章において、申請者はピバル酸無水物存在下亜鉛触媒によるカルボン酸とシリルボランからのアシルシラン合成反応について述べた。アシルシランは Brook 転位をはじめとするケイ素の特徴を活かした分子変換反応の出発原料となる化合物である。従来のアシルシラン合成法では、多段階を経る反応や反応性の高いシリルリチウムの利用といった合成上の制約があった。遷移金属触媒を利用しジシランやシリルボラン等の温和なケイ素試薬によるアシルシラン合成反応はこれまでにいくつか報告されていたが、事前にカルボン酸を酸塩化物や酸無水物に変換して用いる必要があった。申請者はピバル酸無水物による系中でのカルボン酸の活性化により、アシルシランをカルボン酸から直接合成する反応の開発に成功した。本反応は市販のジエチル亜鉛を触媒とし、ケイ素源としてシリルボランを用いることで効率よく進行した。さまざまなカルボン酸から対応するアシルシランが良好な収率で得られることを明らかにした。</p> <p>第4章では、ピバル酸無水物存在下におけるニッケル触媒を用いたカルボン酸の脱カルボニルホウ素化反応についてまとめた。これまでカルボン酸誘導体を用いた触媒的な脱カルボニルホウ素化反応では、基質としてエステル、アミドまたはチオエステルをカルボン酸から事前に調整した上で反応に用いる必要があった。今回の反応では、ピバル酸無水物によるカルボン酸の系中での活性化を利用し、ニッケル錯体触媒存在下でカルボン酸からアリールボロン酸エステルが1段階で合成可能であることを示した。</p> <p>第5章では、銅触媒を用いた <i>N</i>-(2-ピリジル)ケチミンと末端アルキンの [4+2] 環化付加反応について記述した。含窒素2環式化合物は、医薬品の中間体としても重要な骨格構造であり、それらの迅速合成法の開発は重要である。申請者は、対応するカルボニル化合物と2-アミノピリジンから簡便に合成できる <i>N</i>-(2-ピリジル)イミンが、含窒素二環式化合物であるピリドピリミジンやイミダゾピリジンの合成原料となる点に注目した。そこで、トリフルオロメチル基をもつ <i>N</i>-(2-ピリジル)ケチミンと末端アルキンとの反応において様々な触媒を適用したところ、銅触媒を用いたときに 2<i>H</i>-ピリド [1,2-<i>a</i>] ピリミジン誘導体が効率よく得られることを見出した。アルジミンを用いた反応では 5-<i>exo</i> 環化により反応が進行するのに対し、本反応は 6-<i>endo</i> 環化により進行することが明らかになった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本学位論文は、遷移金属触媒を用いる酸塩化物及び酸無水物の新規変換反応に関する研究結果をまとめたものである。主な成果の要旨を以下に記載する。

(1) 酸塩化物とヒドロシランを用いたアレンのヒドロアシル化反応がパラジウム触媒により進行することを見出した。かさ高いヒドロシランを用いることにより副反応を抑制し、対応する α,β -不飽和ケトンが高い位置及び立体選択性で得られることを明らかにした。

(2) 酸塩化物とアリールボロン酸を用いたアレンのアリールアシル化反応がパラジウム触媒により進行することを示した。共触媒として塩化銅(I)の添加が重要であり、リン酸カリウムと水共存下でアリールボロン酸の活性化に寄与する。本反応は広い基質適用範囲を有し、目的とするアリール置換 α,β -不飽和ケトンが効率よく得られた。

(3) カルボン酸とシリルボランからのアシルシラン合成反応が、ピバル酸無水物存在下、亜鉛触媒により進行することを見出した。本反応は、ピバル酸無水物とカルボン酸から系中で混合酸無水物が生成することが鍵であり、さまざまなカルボン酸から一段階でアシルシランが得られることを明らかにした。

(4) カルボン酸の脱カルボニルホウ素化反応が、ピバル酸無水物存在下、ニッケル触媒とジボロンを用いることにより進行することを見出した。事前誘導体化が必要な既報と異なり、本反応では、カルボン酸から1段階でアリールボロン酸エステルが得られることを示した。

(5) トリフルオロメチル基を有する *N*-(2-ピリジル)ケチミンと末端アルキンとの [4 + 2] 付加環化反応が銅触媒により進行することを示した。本反応はプロパルギルアミン中間体の 6-*endo* 環化反応により 2*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン誘導体を得られた。

以上のように本学位論文は、酸塩化物ならびに酸無水物を原料とする種々の分子変換反応が適切な触媒を用いることで効良く進行することを実証したものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成31年2月22日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。